FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

EDOUARD GIRY

Né le 26 Avril 1898, à Saint-Priest-la-Feuille (Creuse)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT

DE

L'Hypertension Artérielle

PAR

LA PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE

(GARDÉNAL)

Président : M. GILBERT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1926

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
FALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BOUGEROT	Pathologie médicale.
BUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

VI. — AGREES GCHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	LŒPER.	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale
LEREBOULLET. .	Clinique médicale infantile.	RATHERY	Clinique médicale.
		SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES ONCLES

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible hommage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GILBERT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

Que nous remercions très profondément de l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir présider notre thèse.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAIGNEL-LAVASTINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ

PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Que je remercie pour la bienveillance avec laquelle il m'a recueilli.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur ŒTTINGER.

M. le Docteur LAUBRY.

M. le Professeur GOSSET.

M. le Professeur WIDAL.

M. le Professeur MARFAN.

M. le Professeur COUVELAIRE.

Bien faible témoignage de mon infinie gratitude pour la sollicitude avec laquelle ils me prodiguèrent leurs conseils et leur enseignement durant toutes mes études médicales.

Introduction

Il n'est guère de question médicale qui soit d'un intérêt plus puissant que ne l'est celle de l'hypertension artérielle. Si les symptômes de ce syndrome morbide sont actuellement bien définis, s'il n'est guère d'hypertension qui ne passe, à l'heure actuelle, inaperçue depuis la prise systématique de la pression artérielle chez tout malade, il n'en est pas de même en ce qui concerne la thérapeutique de cette affection. La multitude des médicaments proposés, leur variabilité extrême, montrent assez leur commune inefficacité. Chaque agent nouveau a pu connaître une « vogue » momentanée, mais le succès est en général très éphémère et bien peu durable. Cependant, en raison même de l'importance qu'il y a de pouvoir traiter les symptômes fonctionnels dépendant directement d'une tension artérielle exagérée, en raison surtout de l'intérêt qu'il y a de pouvoir faire baisser le chiffre de la tension maxima dans les cas où l'élévation extrême de ce chiffre entraîne une menace constante pour la vie du malade, tout agent susceptible d'exercer son action sur la pression artérielle doit être étudié systématiquement et les résultats obtenus doivent être comparés à

ceux résultant de l'action des agents précédemment connus.

Nous ne prétendons pas apporter ici une thérapeutique inédite. C'est en lisant un mouvement thérapeutique de M. le Dr Ph. Pagniez, dans la *Presse Médicale* du 25 novembre 1925, que nous avons eu l'idée d'expérimenter la phényléthylmalonylurée dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Cette idée semble émaner de travaux des auteurs américains. Ce sont, en effet, MM. Gruber, Shakelford et Ecklund qui expérimentèrent la phényléthylmalonylurée dans l'hypertension artérielle. C'est par hasard que ce traitement fut employé, à la suite de la constatation, d'une part, d'une chute de la pression artérielle chez un épileptique traité par ce produit, et, d'autre part, d'une baisse de la tension chez un hypertendu à qui on avait prescrit de la phényléthylmalonylurée comme sédatif du système nerveux.

Ces auteurs expérimentèrent d'abord la phényléthylmalonylurée chez l'animal, le chien et le lapin en particulier. Ils constatèrent, tant par l'injection intra-veineuse que par l'ingestion, une chute de la pression artérielle à peu près constante.

Etant donné l'innocuité relative de la phényléthylmalonylurée chez l'homme, il n'y avait qu'un pas, pour essayer d'élever ce produit au rang d'agent hypotenseur, et ces auteurs américains l'expérimentèrent ainsi chez les hypertendus. Leurs recherches furent satisfaisantes, et il leur sembla que

la phényléthylmalonylurée avait une action favorable dans la très grande majorité des cas.

C'est cette expérimentation et la recherche de la valeur de la phényléthylmalonylurée que nous avons voulu reprendre dans ce modeste travail.

Nous avons traité par le gardénal les hypertendus que nous avons pu rencontrer — et on sait combien grand est leur nombre.

C'est le résultat de ces recherches que nous apportons ici, ils n'ont que la valeur d'un fait d'expérience, mais dès maintenant il nous semble que l'action du gardénal est nettement supérieure à celle des agents réputés jusqu'ici comme hypotenseurs.

La mise en œuvre du Traitement. — Les malades chez qui nous avons expérimenté le Gardénal

Il est un point délicat toutes les fois que l'on veut essayer l'action d'un traitement chez un sujet hypertendu : c'est de pouvoir fixer d'une façon formelle le chiffre exact de la tension artérielle. On sait, en effet, avec quelle facilité et avec quelle fréquence la tension artérielle subit des modifications importantes d'un moment à l'autre au cours d'une même journée. La position debout, assise ou couchée, les émotions, les repas, le mouvement, ont une action importante et peuvent modifier de un à deux centimètres le chiffre obtenu. Il est des facteurs qui semblent intervenir d'une façon moins immédiate, comme la menstruation chez la femme, ou une infection bénigne quelconque.

On devra donc s'entourer de toutes les précautions, afin de ne pas fausser les résultats des examens. On conçoit, en effet, combien une variation de un à deux centimètres peut avoir d'importance, lorsqu'il s'agit de déterminer l'action d'un médicament donné, puisque cette action, dans les cas favo-

rables, est toujours voisine de 2 à 3 centimètres de mercure.

Aussi insistons-nous sur la nécessité de prendre la pression artérielle chez un malade, lorsque celui-ci est dans la position horizontale depuis au moins une demi-heure. Nous nous sommes, quant à nous, astreints à cette règle absolue, et nous avons éliminé de notre statistique tous les cas où nous n'avions pu opérer de cette manière. D'autre part, il faut prendre la pression loin des repas, alors que le sujet n'est pas en pleine période digestive, et il faut autant que possible s'efforcer de mesurer la pression toujours à la même heure chez un même sujet.

Nous ne saurions trop insister sur l'importance de toutes ces notions, car combien de chiffres évaluant la pression artérielle chez un sujet sont erronés du fait de l'inobservation de ces quelques règles. Retenons donc surtout la nécessité de mesurer la tension chez le malade *couché*.

Dans toutes nos observations, nous nous sommes servis du sphygomanomètre de Vaquez-Laubry. Le choix de l'appareil est d'une importance secondaire, et il n'y a là qu'un facteur de préférence personnelle qui intervient. L'importance consiste simplement dans la nécessité qu'il y a d'employer toujours la même méthode.

Tous les chiffres que nous donnerons au cours de ce travail ont été déterminés suivant la méthode auscultatoire avec l'appareil de Vaquez-Laubry.

Le champ clinique des hypertendus que l'on ren-

contre dans la pratique hospitalière est immense. C'est dire que l'expérimentation peut porter sur un nombre considérable de sujets.

Cependant, une difficulté surgit immédiatement, car on sait la multiplicité des causes susceptibles d'élever le chiffre normal de la tension artérielle. Et si, à l'heure actuelle, certaines de ces causes sont bien établies et définitivement connues, il n'en est pas de même d'un grand nombre de cas dans lesquels l'hypertension apparaît primitive, indépendante en apparence de toute lésion de l'appareil cardio-rénal. Sans doute s'agit-il là d'un trouble sympathico-endocrinien. Ce n'est là qu'une hypothèse dans l'état actuel de nos connaissances.

Désirant nous rendre compte de l'action du gardénal chez les hypertendus, nous avons essayé de traiter autant que possible des malades hypertendus, mais très différents entre eux quant à la cause de l'hypertension. Il faut évidemment considérer l'hypertension artérielle comme un symptôme commun à de multiples affections : parmi celles-ci, un grand nombre en est encore mystérieux. Il n'en est pas moins vrai que l'hypertension artérielle, dans bien des cas, domine la scène morbide, tant par la variété et l'importance des symptômes par lesquels elle se manifeste que par la gravité du pronostic qu'elle commande dans nombre de cas.

Et c'est pourquoi, sans vouloir rechercher l'action du gardénal sur les causes favorisant l'élévation de la pression artérielle, nous avons voulu seulement

étudier son action sur le symptôme hypertensif seul, symptôme qui, bien souvent, réalise une des plus graves cardiopathies.

Les malades chez qui nous avons expérimenté l'action de la phényléthylmalonylurée peuvent se répartir en quatre grandes classes au point de vue étiologique.

1° Les malades atteints de sclérose artérielle, sans manifestation rénale apparente, c'est là la grande classe des artério-scléreux, soit qu'il s'agisse de malades se présentant comme des aortiques purs, surtout dans les cas d'aortite syphilitique, soit qu'il s'agisse de malades se présentant avec un syndrome d'artérite généralisée, c'est-à-dire présentant une aortite dans la majorité des cas, aortite compliquée de sclérose artérielle périphérique plus ou moins généralisée.

C'est là la classe la plus importante, celle que nous avons eu l'occasion d'observer le plus fréquemment. Ce sont ces malades qui viennent consulter pour « l'hypertension », car ils en présentent bien souvent un grand nombre de symptômes fonctionnels, symptômes bien connus de la généralité des malades depuis que l'étude de la tension artérielle est vulgarisée dans bon nombre d'ouvrages. Pour cette classe, nous n'avons fait qu'exclure les sujets atteints d'artério-sclérose et présentant des manifestations cliniques importantes de sclérose du rein. Nous réunissons ces cas dans la classe suivante :

2° Il s'agit ici, en effet, de sujets présentant un syndrome de néphrite chronique hypertensive et urémigène, quelle que soit la précession de l'une ou l'autre manifestation. Sans préjuger en rien de l'importance du facteur rénal dans tout syndrome hypertensif, nous comprenons dans cette catégorie les malades présentant des manifestations cliniques, nettes de néphrite, albuminurie légère, cylindrurie, modifications dans l'élimination de la phénolsulfonéphtaléine; augmentation du chiffre de l'urée sanguine, augmentation de la constante d'Ambard, élévation anormale du chiffre de la tension diastolique. Nous en rapportons une très belle observation chez un malade présentant des accidents rénaux et hypertensifs d'origine saturnine.

3° Nous réunissons dans cette classe un peu artificielle les cas où l'hypertension apparaît comme un symptôme isolé, sans manifestations aortiques ni artérielles, sans manifestations rénales évidentes. L'hypertension se manifeste comme un symptôme isolé, soit qu'elle est constatée à l'occasion de l'examen systématique d'un malade venant consulter pour une toute autre affection, soit qu'elle se révèle au contraire par ses symptômes fonctionnels propres, ou déjà par des manifestations d'insuffisance cardiaque rentrant dans le cadre de l'insuffisance ventriculaire gauche. Cette variété d'hypertension, qui s'observe aux environs de la cinquantaine, semble peut-être un peu plus fréquente chez la femme,

où elle apparaît en général au moment de la ménovause. Ce sont là des cas fort intéressants à étudier, lorsque l'on veut expérimenter un nouvel hypotenseur, car il semble que l'on aura grandement amélioré l'état d'un sujet en faisant baisser le chiffre de sa tension artérielle, lorsque l'élévation de cette tension est le seul phénomène morbide que présente le malade. Nous en avons réuni un certain nombre de cas que nous rapportons plus loin.

4° Cette dernière catégorie est la moins riche en ce qui concerne les cas dans lesquels nous avons pu essayer l'action du gardénal. Nous voulons parler ici des hypertensions aiguës, passagères, paroxystiques, telles qu'on en observe dans la colique de plomb, au cours de certaines crises gastriques tabétiques et dans l'éclampsie.

Nous n'avons pu essayer l'action de la phényléthylmalonylurée que dans deux cas de crises gastriques tabétiques.

Nous n'avons pu, en effet, assister à une crise de colique de plomb, manifestation bien rare à l'heure actuelle, et nous n'avons pas eu l'occasion de pouvoir tenter l'action du gardénal chez une malade menacée d'éclampsie.

De plus, au cours de la crise gastrique tabétique, l'action du gardénal semble moins probante, car on peut se demander si le gardénal n'a pas une action plus complexe, agissant sur l'élément douloureux plus encore que sur la poussée d'hypertension qui n'est d'ailleurs pas toujours appréciable.

Telles sont les différentes variétés — toutes schématiques — de malades, chez qui nous avons étudié l'évolution de la tension artérielle sous l'influence de l'administration prolongée du gardénal.

D'une façon générale, nous n'avons retenu que les cas dans lesquels la tension artérielle maxima, systolique, dépassait 17,5 au Vaquez. C'est là sans doute un chiffre un peu élevé, puisqu'il est classique d'admettre qu'il y a hypertension, dès que la tension maxima dépasse 16 avec l'appareil de Vaquez-Laubry. Nous avons préféré nous limiter à un chiffre un peu fort, imitant, en cela, les auteurs américains, afin d'éliminer tous les cas liminaires peu probants, et surtout afin d'éviter, dans la statistique, des cas où, malgré les précautions sur lesquelles nous avons insisté, la légère augmentation de la tension n'aurait été due qu'à une poussée passagère et transitoire.

Les modalités d'application du Traitement

Dans toute notre expérimentation, nous avons employé le gardénal, et, même à doses assez élevées, nous n'avons jamais eu d'ennuis graves ni même sérieux.

Les modalités de l'emploi du gardénal ont varié au début et à la fin de nos essais. Quoi qu'il en soit, il est une règle absolue que l'on devra suivre de très près si l'on veut obtenir un résultat appréciable : c'est l'administration prolongée du médicament. De nos observations, il semble découler cette notion que l'on devra faire prendre le gardénal d'une façon continue, ininterrompue. C'est là une des principales conditions du succès. En effet, nous avons essayé, au début, de suspendre le traitement pendant cinq jours par mois, pensant ainsi que l'action ultérieure du médicament serait plus efficace. Il n'en a rien été. Dès la cessation du traitement, la tension artérielle remontait rapidement et lors de la reprise de la thérapeutique il était souvent plus difficile et plus long d'obtenir la même chute de tension que lors du

premier essai, et souvent, de plus, il fallait augmenter la dose.

Donc, insistons dès maintenant, sur la nécessité d'un traitement prolongé, suivi, ininterrompu. Cette règle peut sembler facile : il n'en est rien, et il est quelquefois difficile de faire suivre un traitement prolongé à un malade, alors que celui-ci est dans un état apparent de bonne santé parfaite, ne ressentant aucun trouble ou simplement que des troubles minimes. Et dans bien des cas, l'échec apparent de notre thérapeutique a été due à la mauvaise volonté d'un sujet ne comprenant pas toute l'importance de cette pratique. Il faut donc prévenir le malade, lui signaler les multiples accidents auxquels il peut être sujet, afin de lui faire accepter un traitement continu sans intérêt apparent.

La deuxième règle à suivre dans la pratique de cette thérapeutique gardénalinique est l'administration du médicament à doses fractionnées et espacées. Au début de notre étude, nous donnions le médicament en une seule fois, ou en deux fois dans la journée. Par la suite, il nous a semblé que le fractionnement de la dose « pro die » était suivi de meilleurs résultats, et c'est ainsi que nous n'hésitons pas à fractionner la dose quotidienne en 5, 8 et même dix prises. Si l'on peut obtenir du malade qu'il veuille bien, toutes les deux ou trois heures, au moins pendant le jour, absorber la dose convenue de gardénal, nous croyons que le résultat obtenu est plus rapide, plus certain et plus durable. C'est là encore

en pratique une chose bien difficile à obtenir, et suivant l'état psychique du malade considéré, on pourra administrer le gardénal en 3, 4 ou plus fréquentes fois.

La troisième notion fort importante est celle de la dose de gardénal que l'on devra faire prendre chaque jour au malade. Disons, dès maintenant, qu'il s'agit là d'un produit fort peu toxique et l'on peut atteindre certaines doses réputées un peu fortes sans inconvénient pour le malade. C'est ainsi que nous avons pu donner soixante centigrammes par jour et cette dose a été parfaitement bien supportée.

Cependant, il faut savoir qu'il est tout à fait inutile d'atteindre ce chiffre, et, dans tous les cas que nous avons observés, le résultat obtenu à la dose de quarante centigrammes n'a pas été amélioré en dépassant ce chiffre. Autrement dit, la dose de quarante centigrammes semble être la dose d'action maxima et il devient, dès lors, sans intérêt de donner au malade une dose plus forte.

D'autre part, il faut savoir aussi que, chez bien des sujets, il n'est pas nécessaire, non plus, d'atteindre le chiffre de de quarante centig. Le meilleur résultat peut être et est souvent obtenu : la dose de vingt ou trente centigrammes, mais presque jamais à un taux inférieur. Disons encore que, d'après notre expérience, nous croyons qu'il faut, dès le début, instituer une dose assez forte d'emblée, au moins pendant la première semaine, et que cette méthode est meilleure que celle qui consisterait à commencer à

faible dose pour augmenter progressivement jusqu'au chiffre optimum.

Ces préliminaires étant posés, voici comment, d'une façon à peu près systématique, nous avons procédé dans toutes nos observations.

La tension artérielle étant soigneusement prise plusieurs fois de suite dans les conditions sur lesquelles nous avons insisté, et en retenant comme un chiffre définitif la moyennee de trois ou quatre mesures on commence par donner au malade trente centigrammes de gardénal par jour, à prendre en 6 à 8 fois. On mesure la tension artérielle le 4e, puis le 8e jour. En général, celle-ci a baissé à ce moment de 2 à 3 centimètres. Si ce chiffre n'est pas atteint, on augmente la dose jusqu'à 40 centigrammes, pendant huit jours, et à ce moment, on mesure de nouveau la tension. On a alors un traitement de quinze jours et la baisse de la tension obtenue alors peut être alors considérée comme le chiffre optimum, jugeant le cas particulier. En d'autres termes, c'est à ce moment qu'on pourra juger de l'action du médicament chez le sujet en question.

A partir de ce moment, on peut, très progressivement, diminuer la dose quotidienne, sans cesser, à aucun moment, ce traitement. On évaluera le chiffre de la tension tous les 2 jours, et si ce chiffre ne remonte pas, on pourra ainsi descendre jusqu'à vingt centigrammes de gardénal par jour, sans descendre au-dessous de ce chiffre. Si, au contraire, pendant la courbe descendante de l'administration

du produit, la tension tend à s'élever de nouveau, on augmentera alors légèrement la quantité de phényl-éthylmalonylurée, et on la maintiendra à ce niveau.

Il s'agit donc, pour chaque malade, de rechercher quelle est la dose minima de gardénal nécessaire pour obtenir la chute de pression maxima.

En d'autres termes, il existe pour chaque sujet un véritable seuil au-dessous duquel on ne saurait descendre sans faire cesser alors l'action la plus favorable du médicament. Il faut donc procéder par tâtonnement pour déterminer cette limite nécessaire et suffisante.

Telles sont les règles que nous avons été amenés à suivre d'après les faits que nous avons observés : traitement prolongé, doses quotidiennes fractionnées, dose de début assez importante, dose d'entretien comprise entre 20 et 40 centigrammes de gardénal par jour suivant les sujets.

L'action du Traitement sur la Tension artérielle

Nous allons envisager maintenant l'action du traitement par le gardénal, tel que nous l'avons défini dans le précédent chapitre, sur la tension artérielle elle-même. De nos observations personnelles, nous pouvons dès maintenant conclure que la phényléthylmalonylurée est un médicament hypotenseur, indépendamment de ses autres propriétés, puisque sur 113 cas que nous avons suivis 17 seulement n'ont été suivis d'aucun résultat appréciable. Nous verrons d'ailleurs les circonstances qui semblent avoir empêché l'action du médicament. Donc, du point de vue qualitatif, nous pensons que le gardénal a une action non douteuse sur la tension artérielle, pourvu qu'on se donne la peine d'étudier avec quelque soin cette action. En effet, cette influence n'est pas immédiate, et ce n'est pas dans les heures, ni même dans les jours qui suivent l'absorption de la première dose du produit que l'on verra apparaître les modifications de la pression artérielle. Dans les cas heureux, ce n'est qu'aux environs du 6e, 8e jour, que se manifestera une descente progressive

de la tension, qui atteindra son point le plus bas vers le 15e jour. C'est là la date critique, si l'on veut, qui permet de juger l'action du médicament. L'action du gardénal n'est donc pas immédiate, rapide, comme celle de certains médicaments, comme le nitrite de soude en injection intra-veineuse par exemple. Il se fait une véritable mise en train, phase latente d'une durée variant de 6 à 12 jours, phase qui ne se traduit par aucun symptôme clinique. A partir de ce moment, la tension baisse rapidement et en quelques jours l'amélioration définitive est obtenue.

Au point de vue quantitatif, la chute de la tension est très variable, mais l'action du médicament se fait plus sentir sur la tension maxima que sur la tension minima. Sans doute, à qualité égale, la chute de la tension minima est évidemment moindre que celle de la tension maxima. Mais ce n'est pas là le seul facteur qui intervient. Nous avons relevé bien des cas où la tension systolique étant favorablement influencée la tension diastolique ne l'était que très peu, ou même pas du tout. Il y a eu ainsi discordance entre la chute des deux tensions dans 19 cas. Parmi ces dix-neuf cas, il s'en trouve cinq dans lesquels le malade présentait des manifestations rénales évidentes ou prédominantes. Sans doute peut-on admettre dans ces cas l'influence de la sclérose rénale sur la tension minima, sclérose sur laquelle le gardénal reste évidemment sans action. Pour préciser la chute de la pression artérielle, nous avons obtenu des chiffres variant pour la tension maxima entre

un et quatre centimètres de mercure, entre cinq et quinze millimètres pour la tension minima.

Nous n'avons jamais obtenu de chute de la pression allant jusqu'à 60 millimètres, comme le signalent les auteurs américains.

Dans les cas les plus nombreux, la baisse de la pression est de 25 à 30 millimètres pour la pression maxima, et nous classons, quant à nous, ces cas comme favorables.

Un point intéressant à préciser est l'évolution de la pression sous l'influence du traitement d'une part, et sous l'influence de la cessation du traitement.

Lorsque la dose de gardénal donnée au malade devient insuffisante pour ce malade, la tension artérielle s'élève rapidement, et s'élève comme si le sujet n'était plus soumis du tout au traitement. Il ne semble donc pas que l'abaissement de pression soit proportionnel à la dose de gardénal ingérée, puisque, d'une part, la dose de quarante centigrammes par jour est celle qui a une action maxima, et que, d'autre part, la dose de vingt centigrammes est la dose active minima.

Après cessation du traitement, la tension artérielle remonte rapidement mais, dans un certain nombre de cas, elle ne remonte pas, au moins dans les semaines qui suivent, et indépendamment de toute lésion évolutive cardiaque ou rénale, au même niveau que précédemment. Nous avons quelquefois observé une influence ultérieure favorable

du gardénal, la tension qui était avant le traitement de 22-11, par exemple, restant après le traitement à 21-10,5.

Mais, dans la majorité des cas, lors de la suppression du gardénal, la tension remonte à son niveau initial : le malade n'aura donc bénéficié du traitement que pendant son administration seulement. Mais, insistons sur un point fort important, c'est que jamais — et les auteurs américains l'ont déjà signalé — nous n'avons constaté une ascension de la tension au-dessus de son niveau initial. C'est là un fait important, car les malades n'ont rien à perdre de l'institution d'un tel traitement. Au pire, l'action du gardénal reste nulle pendant et après son administration.

Nous avons déjà assez insisté sur la nécessité d'un traitement prolongé. En effet, dans la majorité des cas, la tension remonte dans les jours qui suivent la cessation du traitement, et il faudra attendre une quinzaine de jours pour que la tension baisse au même niveau que précédemment.

L'action du Gardénal sur les éléments du syndrome cardiaque

L'action du gardénal sur la tension artérielle ne se traduit pas uniquement à l'examen sphygmomanométrique. Dans bien des cas, en effet, elle a une traduction clinique, et les malades se sentent soulagés d'une part, les signes physiques cardiaques peuvent être améliorés dans certains cas d'autre part.

Les symptômes fonctionnels sur lesquels agit le traitement sont souvent ceux qui sont en rapport avec une légère insuffisance ventriculaire gauche commençante, mais dans bien des cas, il s'agit de symptômes dépendant avant tout de l'hypertension elle-même.

C'est ainsi que la céphalée des hypertendus, cette céphalée à prédominance matinale, est très souvent améliorée. Il n'y a là rien de particulier au gardénal. Celui-ci n'agit que par son action sur l'hypertension, cause de cette céphalée. Mais, étant donné l'action manifeste du gardénal comme hypotenseur, le gardénal a un effet plus puissant que les autres hypotenseurs.

Les bourdonnements d'oreilles, les vertiges, les

épistaxis, les troubles oculaires bénéficient eux aussi grandement de cette thérapeutique, et, sans insister davantage, nous dirons que tous les symptômes qui caractérisent « la phase troublée de Gallavardiu » de l'hypertension sont favorablement influencés par la phényléthylmalonylurée.

Chez les sujets qui présentent de légers accidents d'insuffisance ventriculaire gauche, la médication hypotensive gardénalinique a aussi une influence favorable. C'est ainsi que les palpitations, les crises de dyspnée asthmatiforme nocturne, la tachycardie peuvent cesser ou rétrocéder lors du traitement.

Par contre, les lésions cardiaques proprement dites, les troubles dépendant d'une diminution de la tonicité du myocarde ne nous ont paru jamais subir de modifications intéressantes.

L'action du Gardénal suivant les formes étiologiques d'hypertension

D'après ce que nous venons de dire, il est facile de prévoir dans quels cas l'action du gardénal se fera heureusement sentir. Cette action favorable sera surtout évidente dans les formes sans insuffisance cardiaque, sans insuffisance rénale, en un mot dans les formes où l'hypertension constitue le symptôme majeur ou unique de l'affection.

Chez les aortiques et les artério-scléreux, l'action du gardénal est heureuse dans la grande majorité des cas : nous entendons par là non pas seulement l'action sur la tension artérielle, mais l'action sur le complexe symptomatique cardio-vasculaire, soit que le tableau était dominé par les symptômes subjectifs dus à l'hypertension, symptômes qui se sont amendés dans la presque totalité des cas, soit qu'il était dominé par les signes de début d'insuffisance ventriculaire gauche, petits signes d'insuffisance qui ont pu rétrocéder.

Dans les néphrites chroniques hypertensives, le résultat est évidemment moins favorable, car il

s'agit ici de lésions scléreuses définitivement constituées sur lesquelles le traitement reste sans action et le gardénal ne peut agir ici que sur les signes fonctionnels ressortissant à l'hypertension elle-même, mais les lésions rénales ont le plus souvent une évolution régulièrement progressive qui rend dans bien des cas tout traitement illusoire. En particulier, ici, nous n'avons presque jamais observé de variation de la tension minima sous l'influence du gardénal.

Dans les hypertensions pures, par contre, c'est là que nous avons obtenu les résultats les plus beaux. Ce fait n'est pas pour surprendre, si l'on veut bien considérer que le gardénal, exerçant son action sur la tension artérielle, ce gardénal aura une action puissante dans les cas où l'hypertension constitue à peu près le seul symptôme de la maladie. Aussi est-ce surtout chez les hypertendus latents, découvert par hasard à l'occasion d'un examen fortuit, ou chez les femmes qui présentent de l'hypertension au moment ou à l'occasion de la ménopause, que le traitement sera surtout justiciable.

Dans ces cas, en effet, l'augmentation de la pression artérielle n'a pas encore retenti sur le muscle cardiaque, ni sur le filtre rénal, et en soignant le symptôme, on traite presque la cause de tous les accidents ultérieurs de ces pauvres sujets.

Les hypertensions aiguës sont plus rares et nous n'avons pas eu l'occasion d'en observer beaucoup.

Nous croyons cependant, si nous en référons à nos observations d'hypertension chronique, que le gardénal ne saurait rester sans action sur les accidents observés par exemple dans l'éclampsie. La phase hypertensive prémonitoire des accidents convulsifs serait la phase où l'on pourrait intervenir avec succès et rapidement pour prévenir les complications ultérieures.

Ainsi, si nous résumons ici les cas que nous avons observés, nous pouvons dire que l'action du gardénal se manifeste surtout dans les formes où l'hypertension domine la scène morbide, dans les hypertensions pures, mono-symptomatiques, ainsi que chez les artério-scléreux sans insuffisance cardiaque. Dans les cas d'insuffisance cardiaque légère, le soulagement du cœur par la diminution de la tension artérielle se traduit cliniquement par l'atténuation ou la disparition des petits signes d'hyposystolie, surtout signes d'insuffisance ventriculaire gauche, puisqu'il s'agit de cardiaques hypertendus.

Par contre, dans les cas d'insuffisance cardiaque complète, ou dans les cas d'insuffisance rénale avec gros troubles rénaux, les résultats sont beaucoup moins heureux et même le plus souvent nuls. On peut presque juger de l'action du médicament par l'évolution de la tension minima qui n'est pas influencée dans ces cas rebelles.

Sur les 113 observations d'hypertension artérielle que nous avons recueillies, nous n'avons eu aucune

amélioration ni modification de la tension dans 18 cas.

Sur les 95 cas favorablement influencés, nous relevons les chiffres suivants :

Dans 60 cas d'hypertension par aortite ou artériosclérose, 50 ont été grandement améliorés, la chute de la tension oscillant entre 2 et 3 cm., baisse s'étant maintenue plus de trois mois. Les 10 autres cas ont été moins nets ou d'une durée plus éphémère.

Un seul cas de néphrite chronique, sur les six que nous avons relevés, a été suivi d'une amélioration passagère et peu marquée.

Dans les 45 cas d'hypertension pure que nous avons pu suivre, 43 ont été améliorés, soit dans leurs symptômes fonctionnels, soit simplement dans le chiffre de la tension lui-même. C'est donc dans cette classe, on le voit, que les résultats sont le plus encourageants.

Dans 2 cas d'hypertension aiguë, par crise gastrique tabétique, un seul a semblé être amélioré.

Ainsi, en dehors de toute considération pathogénique, le gardénal est un médicament hypotenseur d'une action incontestable. Indépendamment du soulagement qu'il apporte bien souvent aux malades, il contribue à améliorer grandement le pronostic des affections hypertensives, puisqu'en diminuant le chiffre de la tension artérielle maxima, il permet d'éviter les accidents aigus, paroxystiques d'hypertension dans une certaine mesure, et d'éloi-

gner ainsi, pendant au moins un certain temps, la menace des complications hémorragiques graves qui assombrissent tant le pronostic de ce syndrome.

Durée de l'action hypotensive du Gardénal

Notre expérience du gardénal est de date trop récente pour pouvoir apprécier sainement la durée d'action efficace du gardénal. Evidemment cette action n'est pas durable. Si nous nous en rapportons aux auteurs américains Gruber, Shakelford et Ecklund, on apprend que l'influence hypotensive gardénalinique est transitoire et non définitive. Dans un cas suivi par nous depuis près de six mois, il semble cependant que l'action du gardénal soit demeurée constante, avec de faibles variations de la tension maxima. Mais sans doute s'agit-il, là d'un cas particulièrement heureux, et, dans la majorité des faits, il faut considérer la phényléthylmalonylurée comme un hypotenseur, agissant rapidement et intensément, et susceptible de prévenir des complications graves lors des coups d'hypertension. Néanmoins, son action devra être prolongée longtemps, le malade ayant tout à gagner de cette médication dépourvue à peu près complètement de toute toxicité aux doses où nous l'avons employé. D'ailleurs, un fait curieux mérite d'être mis en évidence.

Nous avons donné du gardénal, suivant la même méthode, et aux mêmes doses, à des sujets sains ayant une tension artérielle normale. Jamais nous n'avons constaté d'hypotension marquée. C'est à peine si dans quelques cas la tension maxima a baissé d'un demi-centimètre, sans modification de la tension minima. Il semble donc que la phényléthylmalonylurée est un médicament hypotenseur n'agissant que dans les cas où il y a hypertension artérielle et restant sans action dans les cas où la tension artérielle est normale.

Contre-indications et Complications du Gardénal

Dans tous les cas que nous avons envisagés, il s'agissait d'hypertendus dont l'hypertension était bien compensée, ou dont l'insuffisance cardiaque était légère. En effet, nous ne croyons pas qu'il y ait intérêt à utiliser le gardénal chez les sujets parvenus au stade d'insuffisance ventriculaire gauche manifeste se traduisant par un bruit de galop, une insuffisance mitrale fonctionnelle, de légers œdèmes malléolaires. Sans doute de tels sujets, aortiques, brightiques sont-ils encore hypertendus, mais il s'agit ici d'une hypertension toute relative, ayant la valeur d'hypotension, chez ces sujets, si l'on compare le chiffre de la pression actuelle à ce qu'il était avant le début des accidents cardiaques. Ces malades sont en état d'insuffisance cardiaque grave, et le traitement hypotenseur doit céder le pas chez eux au traitement toni-cardiaque.

De même s'abstiendra-t-on d'instituer un traitement gardénalinique chez les brightiques en état d'insuffisance uréo-sécrétoire élevée. Chez ces malades, un syndrome d'anémie marquée, des troubles

digestifs intenses, des troubles respiratoires à type de dyspnée de Cheynes-Stokes coïncidant avec un chiffre d'urée sanguine oscillant autour du gramme devant également faire rejeter la thérapeutique de l'hypertension qui n'a plus ici qu'une importance minime dans le syndrome d'insuffisance rénale.

En dehors de ces deux éventualités, nous croyons que l'on pourra utiliser les propriétés de la phényléthylmalonylurée dans tous les états d'hypertension, de causes diverses.

En effet, le gardénal est à peu près d'une innocuité absolue aux doses où nous l'avons employé. Ces quelques accidents résultant de son emploi prolongé sont bien anodins : Il est classique de citer les vertiges, la somnolence, un certain degré d'asthénie : nous avouons n'avoir jamais constaté ces incidents. Plus récemment, on a rapporté des cas d'érythèmes morbilliformes dus au gardénal : c'est là une complication qu'il ne nous a pas été donné d'observer.

Le gardénal reste tout à fait inoffensif vis-à-vis du rein et dans les cas où nous avons recherché les modalités de l'élimination de la phénolsulfonéphtaléine après un traitement gardénalique, nous avons constaté que cette élimination se faisait dans les mêmes conditions qu'avant la mise en œuvre du traitement.

Ainsi, il apparaît que la phényléthylmalonylurée peut être employée sans crainte, chez tous les sujets et si l'on peut observer quelques incidents au cours du traitement, ceux-ci sont dus sans doute da-

vantage à une sensibilité particulière du sujet au médicament, plutôt qu'à une action nocive quelconque de celui-ci.

*
* *

Parvenus au terme de cette courte étude sur les propriétés hypotensives de la phényléthylmalonylurée, récemment mises en évidence par les auteurs américains, nous faisons nôtres les conclusions de ces auteurs et nous croyons que nous possédons dans le gardénal un médicament hypotenseur d'une grande valeur, puisque dans la majorité des cas où nous l'avons employé, nous avons eu une baisse de la pression artérielle et un amendement des phénomènes subjectifs résultant de l'hypertension artérielle, sans que nous ayons jamais constaté le moindre incident.

L'administration de ce médicament doit être prolongée si l'on veut obtenir une amélioration durable. Malheureusement, il est quelquefois difficile de soumettre des malades en bonne santé apparente à un traitement prolongé, il y a, dans bien des cas, un facteur psychologique qui intervient et il faudra persuader au sujet chez qui on entreprendra cette thérapeutique, que le pronostic de son affection dépendra du soin qu'il apportera à se soigner.

Observations

Nous extrayons un certain nombre d'observations parmi les 113 cas que nous avons étudiés dans le service du Dr Laignel-Lavastine, à l'hôpital de la Pitié. Nous ne rapportons, ici, que les plus typiques, celles où l'action des médicaments a été le plus schématique et s'est montrée le plus démonstrative.

OBSERVATION I

R... André, âgé de 54 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, Salle Piorry, pour crises asthmatiformes nocturnes, durant depuis six mois. Rien de particulier dans les antécédents, pas de syphilis avouée.

A l'examen de l'appareil cardio-vasculaire, on constate que le cœur est augmenté de volume, la pointe battant sur la ligne mamelonnaire dans le 5e espace intercostal. La palpation montre à ce niveau un rythme de galop manifeste. On constate, de plus, une surélévation de la crosse aortique que l'on sent battre dans le creux sus-sternal. L'auscultation, en dehors du rythme de galop, révèle un souffle systolique de la base, râpeux, superficiel, s'accompagnant d'un léger frémissement à la palpation. Le second bruit est claqué et s'entend jusqu'au 4e espace intercostal.

L'examen radioscopique n'a pas été pratiqué.

Le pouls est dur, vibrant.

La T. A. est à 19-10.

L'examen ne montre, par ailleurs, rien de particulier. Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signe d'Argyll.

Le foie est un peu gros.

La température est normale.

Urée sanguine : 0,45.

Bordet-Wasserman négatif dans le sang.

On soumet ce malade au traitement par le gardénal à la dose de trente centigrammes *pro die* en 6 fois.

Trois jours après, la tension est à 18-10.

Deux semaines plus tard, la T. A. est de 17,5-9,5. Les phénomènes asthmatiformes ont disparu, le bruit de galop persiste.

Après cinq semaines de traitement, la tension se maintient à 17,5-9,5.

On suspend le traitement, les crises de dyspnée réapparaissent en même temps que la T. A. remonte à 18,5 pour la maxima.

Le malade réclame lui-même son traitement, qui a de nouveau une action efficace, mais sort sur sa demande quelques jours plus tard.

OBSERVATION II

V... Achille, âgé de 64 ans, entre à l'hôpital de la Pitié pour céphalée et épistaxis. Ces troubles sont apparus sans cause il y a trois mois environ. Le malade s'est soigné sans résultat par les antinervins banaux, mais l'apparition d'épistaxis l'incite à se faire traiter.

A l'examen du cœur, rien de particulier en dehors

d'un second bruit clangoreux intense. Il n'y a pas de surélévation de la crosse de l'aorte, pas de souffle de la base, pas de bruit de galop.

Le pouls est dur et tendu.

La T. A est à 21-11.

Urée sanguine 0 gr. 38.

La réaction de B.-W. est négative dans le sang.

L'examen somatique ne révèle rien d'anormal pour les autres appareils.

On soumet le malade au traitement par le gardénal à la dose de trente centigr.

En 15 jours, la pression est tombée à 18-11 et se maintient à ce chiffre pendant toute la durée du traitement. La céphalée a diminué d'intensité, persistant seulement le matin au réveil, les épistaxis ne se sont pas renouvelées.

Le malade sort après un mois de traitement, la tension maxima se maintenant à 18.

OBSERVATION III

A... Marcel, âgé de 58 ans, entre à l'hôpital de la Pitié pour une pneumonie droite.

La prise du pouls montre des artères dures, rigides, et l'examen du cœur révèle un second bruit très claqué, en même temps que le premier bruit est légèrement soufflant à la base. Un peu d'hypertrophie du ventricule gauche : la pointe bat au niveau du 5e espace.

La T. A. est à 18,5 — 10.

Urée sanguine = 0,29.

La réaction de B.-W. est partiellement positive dans le sang.

L'examen ne révèle rien d'autre.

La pneumonie étant terminée, on soumet le malade au au traitement gardénalique à la dose de 0 gr. 40.

La tension maxima tombe en 15 jours à 15,5.

La tension minima oscille entre 9,5 et 10.

Malheureusement, le malade ne présentant aucun signes fonctionnels suspend spontanément son traitement. et, à sa sortie de l'hôpital, la T. A. maxima était remontée à 16,5, sans qu'on puisse savoir exactement depuis quand le malade ne prenait plus de gardénal.

OBSERVATION IV

R... Pierre, âgé de 68 ans, entre l'hôpital de la Pitié, salle Piorry, pour hémiplégie gauche, datant de trois mois, hémipltgie consécutive à un ictus apoplectique. En dehors de cette hémiplégie parvenue déjà au stade de contracture, l'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre que le cœur est normal. Par contre, l'aorte est élarge, perceptible à la palpation au niveau du creux sus-sternal ; la sous-clavière droite est également perceptible dans le creux sus-claviculaire. L'auscultation révèle un gros souffle systolique de la base se propageant dans les vaisseaux du cou, mais s'entendant également dans toute la région précordiale.

Le second bruit est légèrement clangoreux.

Le pouls est bien frappé, un peu dur.

La T. A. est de 23-12.

La réaction de B.-W. est négative.

Urée sanguine = 0 gr. 52.

Rien de particulier par ailleurs.

L'institution du traitement au gardénal à la dose quotidienne de trente centigr. amène une chute de la T. A. qui passe au bout d'une semaine à 21-12. On augmente progressivement la dose quotidienne jusqu'à 0 gr. 40 centigr. La tension maxima descend à 19,5 sans modifi-

cation de la minima. Le gardénal étant parfaitement supporté, on donne bientôt soixante centigr. Mais ce chiffre n'est suivi d'aucune modification de la tension qui reste oscillante entre 19 et 20.

On suspend le traitement pendant un mois. Trois semaines après la cessation de ce traitement, la T. A. a remonté à 22, la minima se maintenant à 12. Alors que l'on reprenait le traitement, le malade a contracté une pneumonie, dont il est mort quelques jours plus tard.

OBSERVATION V

D... Juliette, âgée de 53 ans, vient consulter, à l'hôpital, pour « de l'hypertension ». Ce diagnostic a été fait par un médecin en ville il y a un an, cette hypertension se traduisant surtout par de la céphalée et des bourdonnements d'oreilles, troubles apparus environ un an après la ménopause.

La T. A. est de 18,5-8 au Vaquez.

L'examen du cœur ne révèle rien de particulier en dehors d'un second bruit un peu claqué.

On institue le traitement à la dose de vingt-cinq centigrammes.

La malade revient quinze jours plus tard : la T. A. est alors de 16,8. Mais surtout les troubles fonctionnels ont à peu près complètement disparu. La malade est enchantée, car aucun des traitements suivis par elle n'avait eu un résultat aussi probant.

La malade a suivi régulièrement son traitement pendant six mois, temps au bout duquel nous l'avons perdu de vue : l'amélioration s'est maintenue pendant toute cette période.

OBSERVATION VI

S... Marie, âgée de 57 ans, vient consulter pour des troubles digestifs à type d'hyperchlorhydrie.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire révèle un second bruit très claqué, en même temps que la T. A. est à 20-11 au Vaquez. — Pas de troubles fonctionnels d'hypertension. On institue un traitement par le gardénal à la dose de 0 gr. 40 par jour. La malade est revue 3 semaines plus tard. La T. A. est alors à 18-9,5. Après suspension du traitement pendant 3 semaines, la T. A. est remontée à peu près au chiffre initial = 20-10,5. Un nouveau traitement est préconisé, mais la malade n'est pas revenue.

OBSERVATION VII

Mme Henriette W..., âgée de 45 ans, entre à l'hôpital de la Pitié (salle Brouardel), pour troubles fonctionnels intenses : céphalée, vertiges, éblouissements, accès d'obnubilation passagers. Troubles apparus depuis deux ans et s'étant installés un an après une hystérectomie totale pratiquée pour un volumineux fibrome utérin.

La malade se plaint, en outre, d'algie précordiale, de bouffées de chaleur et de troubles vaso-moteurs des extrémités : refroidissement des pieds, phénomène du doigt mort.

A l'examen, on constate un cœur normal sans accentuation du 2e bruit. Des artères souples, un pouls vibrant. La tension artérielle prise au Pachon est de 25-12 en moyenne, présentant en outre des exacerbations de la maxima à 28.

Cette dame présente un taux de l'urée sanguine normale. Un Wassermann négatif. On porte le diagnostic d'hypertention artérielle consécutive à ovariotomie.

Déjà traitée par opothérapie ovarienne, cachets d'extrait d'ovaire, injection d'ovarine. Cette thérapeutique n'a donné que peu de résultats.

Nous installons d'emblée une thérapeutique intense au gardénal à 0 gr. 40 par jour. Au bout de huit jours on note une amélioration des troubles fonctionnels. Une chute de la maxima à 20. Après un séjour de quinze jours dans le service la malade sort guérie. Depuis lors, elle a continué son traitement à 0 gr. 30 par jour. Les troubles fonctionnels ont disparu. La tension artérielle s'est maintenue entre 20 et 21.

OBSERVATION VIII

M. Etienne F..., âgé de 40 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, salle Piorry, pour troubles fonctionnels, dyspnée d'effort, accès de pseudo-asthme nocturne.

A l'examen on note un double souffle de la base. Les artères sont souples.

La T. A. est de 20-6 au Vaquez-Laubry.

Le malade a eu un chancre à 20 ans, à la suite duquel il a subi un traitement de piqûres dont il ne peut préciser la nature.

Le myocarde ne présente aucun signe d'insuffisance. La Radio montre un gros ventricule gauche.

On institue une thérapeutique antispécifique au Quinby à laquelle on associe le gardénal à la dose de 0 gr. 40.

Au bout de huit jours on note une chute de la maxima à 18. La tension minima demeure à 6.

Le malade demeure deux mois à l'hôpital, on cesse le traitement au gardénal et quinze jours après la tension maxima a repris son taux initial.

Conclusions

I. Parmi les médicaments hypotenseurs dont l'action est la plus certaine, la phényléthylmalonylurée, ou gardénal, mérite de prendre place, en raison de son action hypotensive à peu près constante et de son innocuité quasi absolue.

II. Toutes les hypertensions artérielles sont susceptibles d'être grandement améliorées par la phényléthylmalonylurée, qu'il s'agisse de malades artério-scléreux, brightiques, ou de sujets chez qui l'hypertension se présente comme un symptôme isolé et autonome, mais, dans tous les cas, il faudra s'assurer du chiffre exact de la tension artérielle par des examens répétés, pratiqués dans des conditions identiques, le sujet étant dans le décubitus dorsal, et le chiffre retenu sera la moyenne résultant de plusieurs examens.

III. Le traitement de l'hypertension par la phényléthylmolonylurée ou gardénal doit être prolongé, pendant des mois, sans interruption. On commencera à la dose de trente centigrammes *pro die*, et on pourra augmenter cette dose jusqu'à quarante cen-

tigrammes. Il est inutile de dépasser ce chiffre. La dose quotidienne devra être fractionnée en 6 à 8 prises en 24 heures. La tension artérielle commence à baisser vers le 8e jour, pour atteindre vers le 15e jour son chiffre le plus bas. La chute de pression ainsi constatée est de 20 à 40 millimètres de mercure pour la tension maxima, de 5 à 15 même pour la pression minima dans les cas heureux. Une fois ce chiffre atteint, on pourra diminuer la dose quotidienne du médicament sans descendre cependant au-dessous de vingt centigrammes.

IV. Les résultats sont particulièrement favorables dans les hypertensions par aortite ou artério-sclérose généralisée, ainsi que dans les hypertensions pures, comme celles qu'on observe chez la femme au moment de la ménopause.

Indépendamment de la baisse de la T. A., le traitement agit encore sur les symptômes fonctionnels dus à l'hypertension elle-même, ou à un léger degré d'insuffisance cardiaque. Les résultats sont beaucoup moins heureux dans l'hypertension par sclérose rénale. Sous tous ces cas, le traitement devra être de longue haleine, car la tension remonte dès la suspension du médicament.

V. Les seules contre-indications du traitement de l'hypertension artérielle sont les accidents majeurs de l'insuffisance ventriculaire gauche et l'insuffisance rénale parvenue à un stade avancé. Les complications toxiques sont exceptionnelles, l'action de la

phényléthylmalonylurée ou gardénal sur le rein est nulle, et, si l'on cesse le traitement, la tension remonte aux environs des chiffres initiaux sans jamais les dépasser.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. C. GILBERT.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

LAPIE.

Bibliographie

GRÜBER, SCHAKELFORD, ECKLUND. — The effect of Phéno Barbital (Luminal) one blood-presure in artérial hypertension. (*Archives of inter-made*, 15 septembre 1925, page 366).

GRÜBER (Charles M.) et BASKETT ROY F.). — The Effect of Phéno Barbital and sodium (Luminal upon blood presure and respiration. *J. of Pharm. and exp. Ther.* XXV, 3, 219-234, avril 1925.

DE WACH (Henri). — Action de doses élevées des dérivés barbituriques sur le pneumogastrique. *Arch. Int. Physio.*, XXV, 1-83-87, 1er octobre 1925.

Philippe PANIEZ. — Quelques tentatives nouvelles de traitement de l'hypertension artérielle (mouvement thérapeutique) *Presse Médicale*, 25 nov. 1925, page 1558.

Imoges. — Imp. Commerciale Perrette.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Goguel